Münster 1936 No 122 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster/Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über die Wirkung einzelner hypertonischer Lösungen.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster/Westf.

vorgelegt von:
Wilhelm Heßbrügge
aus Bottrop/Westf.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W
1935.

Dekan: Prof. Dr. Jötten

Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0125

Soweit hypertonische Lösungen überhaupt therapeutisch gebraucht werden, wird im allgemeinen die Änderung des osmotischen Druckes beachtet, nicht aber die Eigenschaften des Salzes in physikalisch-chemischer und physiologischer Hinsicht, das in hypertonischer Lösung eingeführt wird. Allen hypertonischen Lösungen gemeinsam ist die Wasserentziehung aus dem Gewebe. Darauf beruht die Verwendung hypertonischer Lösungen zur Förderung der Blutgerinnung, weil dabei mit der Gewebsflüssigkeit Thrombokinase ins Blut einströmt. Bei der Anwendung hypertonischer Zuckerlösungen in der Herzbehandlung (von Büdingen) bestand zunächst wohl die Absicht, dem Herzen sein wichtigstes Nährmaterial zuzuführen. Die stark hypertonischen Lösungen bewirken aber, wie Hildebrandt gezeigt hat, eine Veränderung des Blutabflusses aus der vena portae und vena femoralis, woraus sich ableiten läßt, daß der Zustrom zum Herzen während der Diastole sich erhöht, und eine wesentliche Verbesserung der Coronardurchblutung; beides dürfte als Wirkung aller hypertonischen Lösungen in Betracht kommen.

Eine andere therapeutische Verwendung hypertonischer Lösungen hat Stejskal[1]) unter dem Namen „Osmotherapie" eingeführt. Er erklärt die Wirkung hypertonischer Lösungen mit dem Zustrom der plasmafremden Gewebsflüssigkeit ins Blut, der dann im Organismus ähnlich wirkt wie die parenterale Zufuhr von Proteinkörpern oder kolloidalen Lösungen. Die Osmotherapie Stejskal's gehört also ihrem Wesen nach zur unspezifischen Reiztherapie und schließt sich wohl an die Wirkung der Aderlaßbehandlung früherer Zeiten an, denn die Blutentziehung bewirkt in ähnlicher Weise einen Einstrom von Gewebsflüssigkeit ins Blut wie die hypertonischen Lösungen.

In jüngster Zeit ist von dem Tierarzt Dr. Bertram in Soest eine Injektionsbehandlung vorgeschlagen worden mit einer Lösung, deren Zusammensetzung im Einzelnen nicht genau angegeben ist[2]). Mit dieser Behandlung sind trotz der fehlenden theoretischen Be-

---

[1]) Stejskal: Neue therapeutische Wege, Wien u. Leipzig, 1924. Grundlagen der Osmotherapie, ebenda 1922.

[2]) Thurn: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934; Freund: D. m. W. 1934, Nr. 25.

gründung offenbar bei kranken Tieren und beim Menschen teilweise überraschende Heilerfolge erreicht worden[3]).

Nach den Angaben Dr. Bertram's enthält die Lösung Jodphenol und Kampfer; das Wesentliche scheint aber ihr Salzgehalt zu sein, der etwa der 5fachen Konzentration des Blutes entspricht. Die von Bertram verwandten Salze sind Natriumacetat und Natriumsulfat.

Damit wird die Frage aufgeworfen, wie sich die hypertonischen Lösungen verschiedener Salze im Organismus auswirken. Natriumacetat und Natriumsulfat stehen an dem einen Ende der bekannten Hofmeister'schen Reihe, an deren anderem Ende Rhodanide und Chloride stehen. Die stark entquellende Wirkung von Sulfaten, Acetaten und Phosphaten muß die gewebswassermobilisierende Wirkung wesentlich verstärken. Dazu kommt aber, daß außer der Wasserentziehung auch die Entgiftung hypertonischer Lösungen im Körper zu einem Salzeintritt ins Gewebe führt. Im Modellversuch an Gelatine sind diese Verhältnisse von Lensing[4]) untersucht worden. Er verglich die Wirkung etwa 5fach hypertonischer Lösungen von Natriumsulfat, -acetat, -phosphat von p_H=7,36 und 7,65, -tartrat, -chlorid und -rhodanid und Dextrose. Außer den bekannten Erscheinungen der Entquellung und Quellung, Wasserabgabe durch Sulfat und Acetat, geringe Wasserabgabe durch Phosphat von p_H=7,36, geringe Wasseraufnahme durch Phosphat von p_H=7,65 und Dextrose, etwas stärkere durch Tartrat und hochgradige durch Chlorid bei vollkommener Verflüssigung der Gelatine durch Rhodanid fand er, daß Natriumsulfat und Natriumacetat zu einer durch Salzaufnahme bedingten Vermehrung der Trockensubstanz um rund 120 % führen, Natriumphosphat von p_H=7,65 um 26 % und Natriumchlorid nur um 8 %. Das weist darauf hin, daß auch im Organismus die Wirkung von Acetat und Sulfat sich aus beiden Faktoren, Wasserbewegung und Salzbewegung, zusammensetzen muß und daß beides bei den anderen untersuchten Salzen weniger in Erscheinung tritt. Daß möglicherweise dadurch auch die Verteilung und das Eindringungsvermögen gleichzeitig miteingeführter Stoffe verändert werden muß, liegt nahe.

Daraus ergibt sich die Fragestellung der vorliegenden Untersuchungen. Es sollte die physiologische Wirkung hypertonischer Lösungen von Natriumsulfat, Natriumacetat, Natriumphosphat von p_H=7,65, Natriumchlorid und Natriumrhodanid verglichen werden. Wegen der schlechten Löslichkeit des Sulfats konnten höhere Konzentrationen nicht zum Vergleich herangezogen werden; es wurden

---

[3]) Vgl. Löwenstein: D. m. W. 1933, Nr. 11; Hartwig u. Schulze-Bünte, D. m. W. 1934, Nr. 25.

[4]) Lensing: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

daher 5fach hypertonische Lösungen mit doppelt destilliertem Wasser hergestellt. Es war zunächst erforderlich, die Allgemeinwirkungen der intravenösen Injektion zu untersuchen, um eine Grundlage für die therapeutische Anwendbarkeit zu gewinnen. Die Untersuchungen erstreckten sich auf die Blutdruckwirkung bei einmaliger Injektion, das Verhalten des Blutdruckes bei intravenöser Dauerinfusion, die Wirkung auf die Körpertemperatur und auf die Atmung.

I. Wirkung einmaliger Injektionen auf den Blutdruck.

Es wurden bei Kaninchen, an denen in der üblichen Weise der Carotisdruck registriert wurde, je 10 ccm in einer Minute intravenös injiziert. Die Ergebnisse waren die folgenden: 10 ccm Rhodanidlösung wirkten offenbar schwer toxisch, es traten schwere Herzschädigungen auf; trotzdem stieg der Blutdruck an. Es muß also wohl dabei ein arterieller Gefäßkrampf eingetreten sein, dessen peripherer oder zentraler Angriffspunkt nicht näher untersucht wurde. 10 ccm der Kochsalzlösung blieben ohne nennenswerte Wirkung. 10 ccm Natriumacetat und 10 ccm Natriumsulfat bewirkten eine deutliche, mäßige Blutdrucksteigerung von geringer Dauer. 10 ccm Natriumphosphat von p_H=7,65 machte regelmäßig eine Blutdrucksenkung, z. T. mit Herzschädigung; in einem Falle traten dabei Krämpfe auf. Auch bei mehrfach wiederholten Einzelinjektionen zeigte sich die starke Giftwirkung des Rhodanids. Auch hierbei kam es des öfteren zu Krämpfen. Ebenso steigerte sich bei wiederholter Injektion die Giftwirkung des Phosphats. Das Kochsalz war annähernd wirkungslos. Auch bei mehrfacher Injektion bewirkte das Acetat regelmäßig eine geringe und das Sulfat eine stärkere Erhöhung des Blutdruckes.

II. Wirkung der Dauerinfusion.

Die Einläufe erfolgten mit verschiedener Schnelligkeit. Es zeigte sich bald, daß die Einlaufsgeschwindigkeit von ausschlaggebender Bedeutung für den Verlauf war.

a) Versuch mit Natriumrhodanid.

Bei der Einlaufsgeschwindigkeit von 0,3 ccm in der Minute kam es für einige Minuten zu einer Blutdrucksteigerung; bei der Einlaufsgeschwindigkeit von 0,7 ccm in der Minute kam es schnell zu einer deutlichen Blutdrucksenkung und bald auch zu Krämpfen und zum Tode des Tieres.

b) Versuch mit Natriumchlorid.

Die Ergebnisse dieses und der folgenden Versuche sind in Tabellen dargestellt.

Tabelle 1.

Natriumchloridlösung.

Einlaufsgeschwindigkeit der Lösung in der Minute	Verbrauchte Substanz im ganzen	Die Wirkung am Tier
a. 1,0 ccm (12 Min.)	0,579 g	geringe Steigerung des Blutdruckes
b. 1,0 ccm (3,5 Min.)	0,748 g	wellenförmig Steigen und Sinken des Blutdrucks, im Durchschnitt gleichbleibend
c. 2,0 ccm (7 Min.)	1,407 g	keine weitere Veränderung
d. 3,0 ccm (4 Min.)	1,986 g	wieder ganz geringe Steigerung
e. 3,7 ccm (7 Min.)	3,237 g	ganz geringe Steigerung
f. 5,2 ccm (1 Min.)	3,458 g	der Blutdruck bleibt gleich
g. Einlaufsunterbrechung 28 Min.	—	keine Änderung
h. 1,9 ccm (4 Min.)	3,825 g	nicht nennenswerte Steigerung
i. 1,7 ccm (4 Min.)	4,123 g	„ „ „
k. 1,6 ccm (3 Min.)	4,353 g	„ „ „
l. 1,4 ccm (2 Min.)	4,488 g	„ „ „
m. 2,2 ccm (10 Min.)	5,551 g	Blutdruck bleibt gleich.

Anmerkung: Herzschädigung und Krämpfe niemals auch nur angedeutet.

Tabelle 2.

Natriumacetatlösung.

Einlaufsgeschwindigkeit der Lösung in der Minute	Verbrauchte Substanz im ganzen	Die Wirkung am Tier
a. 0,4 ccm (8 Min.)	0,232 g	geringe Senkung
b. 0,4 ccm (5 Min.)	0,377 g	weiter Senkung u. Herzschädigung
c. 0,6 ccm (25 Min.)	4,66 g	Herzschädigung, keine nennenswerte Senkung mehr
d. 1,0 ccm (1,5 Min.)	1,575 g	Herzschädigung
e. 0,1 ccm (5 Min.)	1,611 g	Herzschädigung, ganz geringe Steigerung des Blutdrucks dabei für 2,5 Min., dann Senkung
f. 2,5 ccm (4 Min.)	2,337 g	starke Herzschädigung und Senkung des Blutdrucks
g. 1,3 ccm (6 Min.)	2,903 g	Senkung des Blutdrucks
h. Einlaufsunterbrechung für 6 Min.	—	keine Erholung
i. Wiedereinsetzen der Infusion	—	sofort Tod des Tieres.

Tabelle 3.

Natriumphosphatlösung p_H=7,65.

Einlaufsgeschwindigkeit der Lösung in der Minute	Verbrauchte Substanz im ganzen	Die Wirkung am Tier
a. 0,2 ccm (2 Min.)	0,038 g	Langsamer und geringer Blutdruckanstieg
b. 0,5 ccm (3,5 Min.)	0,215 g	Langsamer und geringer Blutdruckanstieg
c. 1,5 ccm (13,5 Min.)	2 151 g	Blutdrucksenkung um 20 mm Hg.
d. Unterbrechung des Einlaufs 7 Min.	—	Blutdruck gleichbleibend
e. 0,4 ccm (2 Min.)	2,227 g	keine Erholung des Blutdrucks
f. 2,5 ccm (11 Min.)	4,856 g	Herzschädigung, Blutdruck sinkt weiter um 10 mm Hg.
g. Unterbrechung des Einlaufs 15 Min.	—	Der Blutdruck erholt sich etwas
h. 4,0 ccm (3 Min.)	4,971 g	Blutdrucksturz und Herzstillstand.

Tabelle 4.

Natriumsulfatlösung.

Einlaufsgeschwindigkeit der Lösung in der Minute	Verbrauchte Substanz im ganzen	Die Wirkung am Tier
a. 0,6 ccm (3,5 Min.)	0,206 g	Langsamer Blutdruckanstieg
b. 1,2 ccm (6 Min.)	0,911 g	Weiter allmähliche geringe Steigerung des Blutdrucks
c. 2,0 ccm (5,5 Min.)	1 988 g	Weiter allmähliche geringe Steigerung des Blutdrucks
d. 4,0 ccm (3,5 Min.)	3,359 g	„
e. Einlaufunterbrechung 6 Min.	—	keine Änderung
f. 0,1 ccm (1,5 Min.)	3,373 g	geringe Steigerung des Blutdrucks
g. 0,6 ccm (6 Min.)	3,725 g	„
h. 3,5 ccm (2,5 Min.)	4,582 g	„
i. 3,8 ccm (4,5 Min.)	6,256 g	„
k. 4,0 ccm		anfangs noch Steigerung, dann allmählich Senkung nach 2,5 Min.
l. Einlaufunterbrechung und 2 ccm Urethan intravenös	—	Das Tier erwacht aus der Urethannarkose; nach 2 ccm Urethan Herzschädigung und Tod.

Ergebnisse: Aus diesen Infusionsversuchen ergibt sich zunächst die stärkere Giftwirkung der intravenösen Zufuhr von Natriumrhodanid. Auffallender Weise war auch die Phosphatinfusion schon bei relativ geringer Einlaufgeschwindigkeit von Blutdrucksenkung und Herzschädigung gefolgt. Bei der Acetatinfusion traten schon bei verhältnismäßig geringer Einlaufsgeschwindigkeit Blutdrucksenkung und Herzschädigung auf, die aber weniger stark waren als beim Phosphat. Bei weiterer Beschleunigung der Einlaufsgeschwindigkeit kam es dann auch zur weiteren Blutdrucksenkung und zum Tod. Als am wenigsten giftig erwiesen sich die Infusionen von Natriumchlorid und Natriumsulfatlösung. Bei letzterem konnte die Einlaufsgeschwindigkeit auf 4 ccm in der Minute gesteigert werden, ohne daß der Blutdruck geschädigt war. Bei der Natriumsulfatlösung stieg im Gegenteil der Blutdruck allmählich an, während beim Chlornatrium mit geringen Schwankungen der Blutdruck sich im wesentlichen auf gleicher Höhe hielt. Diese Befunde entsprechen den Angaben Münzers[5]) über letale Wirkung von Sulfat, Chlorid und Phosphat. Er fand als letale Dosis für Natriumsulfat 4,47 g für 1 kg Körpergewicht des Tieres, entsprechend für Natriumchlorid 3,72 g und für Natriumphosphat 1,58 g. Es ergibt sich also, daß das Sulfat am ungiftigsten und das Phosphat stark schädigend wirkt.

III. Die Wirkungen auf die Temperatur.

Aus den Versuchen mit Temperaturenmessung ergibt sich, daß nach einmaliger Injektion von 10 ccm der Natriumchloridlösung und auch der Natriumphosphatlösung es zu Temperatursteigerungen größeren Ausmaßes kommen kann. Bei Acetat war die Temperaturerhöhung am regelmäßigsten, aber von kurzer Dauer, vgl. später. Beim Sulfat, das auch mal die Temperatur etwas in die Höhe gehen läßt, ging es nie über die beim Kaninchen auch sonst zu beobachtenden Schwankungen hinaus. Das Rhodanid machte im Gegensatz zu den anderen Salzen Temperatursenkung. Da Natriumchlorid und auch Natriumphosphat in physiologischer Konzentration in der Regel höhere Temperatursteigerungen machen, so hat es den Anschein, als ob hier die Hypertonie der Lösungen der Fieberwirkung entgegenwirkt. Die Beachtung der Wirkung auf die Körpertemperatur läßt zugleich erkennen, daß es sich bei der Anwendung der Bertram'schen Injektionsflüssigkeit nicht um eine Erzeugung künstlichen Fiebers handelt, was bereits von Thurn festgestellt worden war. Die Temperaturmessungen wurden gelegentlich anderer Versuche gemacht; in folgender Tabelle stehen die Temperaturen von einigen Parallelversuchen nebeneinander.

---

[5]) Münzer: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 41, S. 74, 1898.

Tabelle 5.

Versuchs-	Temperatur bei:									
	NaCl		Na-acetat		Na-sulfat		Na-phosphat		Na-rhodanid	
reihe	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	39,0	39,6	39,0	39,8	39,2	38,7	39,0	40,2	38,9	38,8
2	39,9	41,0	38,3	38,8	39,0	39,3	39,1	39,1	38,6	38,3
3	38,2	38,3	38,6	38,8	39,1	39,6	38,6	38,8		
4	39,1	39,2	39,6	40,7	38,8	38,8				

Ergebnisse: Temperatursteigerungen fehlen völlig nach Rhodanid und Sulfat, bei den anderen sind die Resultate nicht ganz einheitlich. Einzelne hohe Temperatursteigerungen wurden beim Chlorid, Acetat und beim Phosphat beobachtet, während andere Versuche keine Temperatursteigerung zeigten.

IV. Die Wirkungen auf die Atmung.

Die Atmungsversuche wurden in der Weise durchgeführt, daß zunächst mehrere Male Frequenz und Minutenvolumen vor der Injektion der hypertonischen Lösung festgestellt wurden; es ergab sich in einigen Fällen, daß das Tier so erregt war, daß keine verwertbaren Durchschnittswerte erhalten wurden. Es wurde dann vorher 1 ccm 1%ige Lösung Morphin. Hydrochlor. intravenös injiziert. Nach erhaltenen Durchschnittswerten für Frequenz und Minutenvolumen wurde dann jedesmal 10 ccm der 5fach hypertonischen Lösungen intravenös injiziert. Die Messungen nach der Injektion sind in folgenden Tabellen soweit wiedergegeben, daß die Wirkung nach der Injektion in ihrem Verlauf zu erkennen ist. Daran schließt sich die graphische Darstellung der Tabellenwerte an. Von der Natriumrhodanidlösung wurden nur 5 ccm je zweimal mit Abstand injiziert.

Tabelle 6

Natriumrhodanidinjektion.

Zeit	Durchschnittsfrequenz in der Minute	Durchschnittsminutenvolumen
	vor der Injektion	
	36	540
	nach Injektion von 5 ccm Natriumrhodanid	
n. 1 Min.	44	1160
n. 5 Min.	kontinuierlich wieder herunter: 36	kontinuierlich wieder herunter: 540
	nochmals Injektion von 5 ccm Rhodanid-Na	
n. 2 Min.	44	560
n. 20 Min.	52	580

Tabelle 7.

Natriumchloridinjektion.

Zeit	Durchschnittsfrequenz in der Minute	Durchschnittsminutenvolumen
vor der Injektion	40	360
	Injektion von 10 ccm NaCl-Lösung	
n. 2 Min.	40	360
n. 4 Min.	44	400
n. 6 Min.	36	360
n. 8 Min.	40	360
n. 24 Min.	40	400

Tabelle 8.

Natriumacetatinjektion.

Zeit	Durchschnittsfrequenz in der Minute	Durchschnittsminutenvolumen
vor der Injektion	56	840
	Injektion von 10 ccm Natriumacetatlösung	
n. 3 Min.	48	840
n. 15 Min.	56	680
n. 29 Min.	48	760

Tabelle 9.

Natriumphosphatinjektion.

Zeit	Durchschnittsfrequenz in der Minute	Durchschnittsminutenvolumen
vor der Injektion	36	500
	Injektion von 10 ccm Natriumphosphatlösung	
n. 3 Min.	44	800
n. 13 Min.	40	520
n. 21 Min.	40	680
n. 35 Min.	40	580

Tabelle 10.

Natriumsulfatinjektion.

Zeit	Durchschnittsfrequenz in der Minute	Durchschnittsminutenvolumen
vor der Injektion	40	540
	Injektion von 10 ccm Natriumsulfatlösung	
n. 2 Min.	40	560
n. 8 Min.	28	420
n. 14 Min.	36	480
n. 18 Min.	28	400
n. 30 Min.	40	540

Ergebnisse: Diese Atmungsversuche zeigen, daß das Narhodanid, abgesehen von einer rapiden Zunahme des Atemvolumens im Anfang (die in geringerem Maße und schneller — nach 2 Minuten und aus den Tabellen nicht zu ersehen — wieder abfallend auch bei den anderen Lösungen zu beobachten war), im weiteren Verlauf nur eine geringe Zunahme der Frequenz und kaum nennenswerte Vermehrung des Volumens noch zur Folge hat.

Das Kochsalz hat außer einer unbedeutenden Volumen- und Frequenzsteigerung nach vier Minuten gar keine Wirkung gezeigt.

Das Natriumacetat hingegen zeigt in den ersten drei Minuten Abfall der Frequenz, der sich wieder ansteigend nach 15 Minuten wieder ausgeglichen hat, währenddessen das Volumen bis zu dieser Zeit von 840 ccm auf 680 ccm sinkt. Nach der 15. Minute geht die Frequenz langsam herunter, tiefer als die Anfangsfrequenz, trotzdem nimmt das Minutenvolumen zu.

Die Phosphatlösung bewirkte Steigerung von Frequenz und Volumen, die im wesentlichen nach 13 Minuten wieder zur Norm zurückkehrt. Von da ab bleibt die Frequenz unverändert, das Volumen steigt inzwischen noch einmal von 520 auf 680 ccm, um dann langsam, aber kontinuierlich wieder dem Anfangsvolumen sich zu nähern.

Das Sulfat bewirkte nach 2 Minuten mäßige Herabsetzung von Frequenz und Volumen, von 40 auf 28 in der Minute bzw. 560 ccm auf 420 ccm Minutenvolumen; nach 6 Minuten kontinuierlichen Heruntergehens gingen von da ab die Frequenz von 28 zu 36 in der Minute herauf und das Volumen von 420 ccm auf 480. Es geht dann wieder kurz bis auf die vorletzten Werte zurück, um von da ab wieder kontinuierlich zu steigen; und zwar erreichen gleichzeitig die Frequenz und das Minutenvolumen nach 30 Minuten nach der Injektion wieder die Anfangswerte.

Zusammenfassung.

Abgesehen von der verschiedenen Toxizität der einzelnen Salze haben sich sichere Unterschiede, die aus der Stellung der Salze in der Hofmeister'schen Reihe abgeleitet werden könnten, nicht ergeben. Bei den verwendeten Konzentrationen bewirkte das Sulfat die stärkste und das Acetat eine deutliche Blutdruckerhöhung. Natriumchlorid blieb ohne nennenswerte Wirkung, während Phosphat und Rhodanid kreislaufsschädigende Wirkung hatten, die in einer Blutdrucksenkung zum Ausdruck kam. Eine gesetzmäßige Beeinflussung der Körpertemperatur kam nicht zur Beobachtung. Eine Steigerung des Atemvolumens wurde durch Natriumacetat bewirkt und in etwas geringerem Ausmaße auch durch Phosphat. Chlornatrium ist ohne Wirkung, während Rhodanid nur eine ganz kurze Vermehrung des Atemvolumens hervorruft. Das Sulfat setzt das Atemvolumen herab.

Lebenslauf.

Ich wurde am 28. 9. 1908 in Bottrop i. Westf. geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich das humanistische Gymnasium bis zum Abitur, Ostern 1929. Anschließend studierte ich Medizin in Frankfurt a. M. und in Münster bis zum Physikum im Herbst 1931, weiter klinisch in Innsbruck, Wien, Düsseldorf und Münster bis zur Beendigung des medizinischen Staatsexamens am 10. 1. 1935.